

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
23. März 2006 (23.03.2006)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2006/029769 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07D 473/04 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2005/009712

(22) Internationales Anmeldedatum:

9. September 2005 (09.09.2005)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2004 044 221.5

14. September 2004 (14.09.2004) DE

(71) Anmelder (nur für AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BE, BF, BG, BJ, BR, BW, BY, BZ, CA, CF, CG, CH, CI, CM, CN, CO, CR, CU, CY, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, FR, GA, GB, GD, GE, GH, GM, GN, GQ, GR, GW, HR, HU, ID, IE, IL, IN, IS, IT, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MC, MD, MG, MK, ML, MN, MR, MW, MX, MZ, NA, NE, NG, NI, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG): **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(71) Anmelder (nur für DE): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 INGELHEIM (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **LANGKOPF, Elke** [DE/DE]; Schloss 3, 88447 WARTHAUSEN (DE). **ECKHARDT, Matthias** [DE/DE]; Kirschenweg 7, 88400 BIBERACH (DE). **HIMMELSBACH, Frank**

[DE/DE]; Ahornweg 16, 88441 MITTELBIBERACH (DE). **TADAYYON, Mohammad** [GB/DE]; Schülinstrasse 31, 89083 ULM (DE). **THOMAS, Leo** [DE/DE]; Georg-Schinbain-Strasse 221, 88400 BIBERACH (DE). **LOTZ, Ralf, R., H.** [DE/DE]; Schluesslerstrasse 28, 88433 SCHEMMERHOFEN (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH**; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

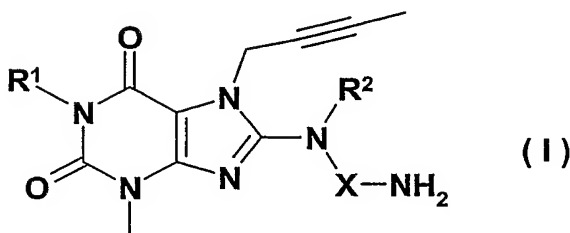
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: NOVEL 3-METHYL-7-BUTINYL-XANTHINES, PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: NEUE 3-METHYL-7-BUTINYL-XANTHINE, DEREN HERSTELLUNG UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to novel substituted xanthines of general formula (I), wherein R¹, R², and X are defined as mentioned in the claims, the tautomers, enantiomers, diastereomers, mixtures, and salts thereof, which have valuable pharmaceutical properties, especially an inhibitive effect on the activity of the dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV) enzyme.

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der allgemeinen Formel in der R¹, R² und X wie in den Ansprüchen erwähnt definiert sind,

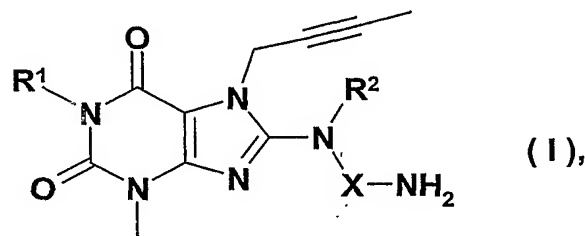
deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV).



WO 2006/029769 A1

Neue 3-Methyl-7-butylnyl-xanthine, deren Herstellung und deren Verwendung als
Arzneimittel

- 5 Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue substituierte Xanthine der allgemeinen Formel



- 10 deren Tautomere, deren Enantiomere, deren Diastereomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Hemmwirkung auf die Aktivität des Enzyms Dipeptidylpeptidase-IV (DPP-IV), deren Herstellung, deren Verwendung zur Prävention
15 oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen, die in Zusammenhang mit einer erhöhten DPP-IV Aktivität stehen oder die durch Reduktion der DPP-IV Aktivität verhindert oder gemildert werden können, insbesondere von Diabetes mellitus Typ I oder Typ II, die eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder ein physiologisch verträgliches Salz davon enthaltenden Arzneimittel sowie Verfahren zu deren Herstellung.
20

Verwandte Xanthine werden in der internationalen Anmeldung WO 02/068420 beschrieben.

- 25 In der obigen Formel I bedeuten

R¹ eine Arylmethyl- oder Arylethylgruppe,

eine Heteroarylmethyl- oder Heteroarylethylgruppe,

eine Arylcarbonylmethylgruppe,

5

eine Heteroarylcarbonylmethylgruppe oder

eine Arylprop-2-enyl- oder Heteroarylprop-2-enylgruppe, in denen die Propenylkette durch 1 bis 4 Fluoratome oder eine Cyan-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann,

10

R² eine C₁₋₄-Alkylgruppe, welche geradkettig oder verzweigt sein kann, und

X eine -CH₂CH₂-Gruppe, welche gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁₋₃-

15

Alkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

wobei unter den bei der Definition der vorstehend genannten Reste erwähnten Arylgruppen Phenyl- oder Naphthylgruppen zu verstehen sind, welche unabhängig voneinander durch R_h mono-, di- oder trisubstituiert sein können, wobei die Substi-

20

tuenten gleich oder verschieden sein können und R_h ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder

Iodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan-, Nitro-, Amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Methylsulfonyl, Acetylamino-, Methylsulfonylamino-, C₁₋₃-

Alkyl-, Cyclopropyl-, Ethenyl-, Ethinyl-, Phenyl-, Morpholinyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkyloxy-, Difluormethoxy- oder Trifluormethoxygruppe darstellt, oder zwei R_h an zwei

25

benachbarten Kohlenstoffatomen des Aromaten zusammen eine C₃₋₅-Alkylenkette

bilden, wobei in der Alkylenkette ein oder zwei Methylengruppen unabhängig voneinander gegen Sauerstoffatome oder Carbonylgruppen substituiert sein können, und in denen zusätzlich jedes Wasserstoffatom durch ein Fluoratom ersetzt sein kann,

30

unter den bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Heteroarylgruppen eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Pyridyl-, Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Phenanthridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist,

5 oder eine Pyrrolyl-, Furanyl-, Thienyl-, Imidazolyl- oder Pyridylgruppe zu verstehen ist, in der eine oder zwei Methingruppen durch Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine Indolyl-, Benzofuranyl-, Benzothiophenyl-, Phenanthridinyl-, Chinolinyl- oder Isochinolinylgruppe zu verstehen ist, in der eine bis drei Methingruppen durch
10 Stickstoffatome ersetzt sind,

oder eine 1,2-Dihydro-2-oxo-pyridinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-pyridinyl-, 2,3-Dihydro-3-oxo-pyridazinyl-, 1,2,3,6-Tetrahydro-3,6-dioxo-pyridazinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-pyrimidinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-pyrimidinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-pyrimidinyl-, 1,2-
15 Dihydro-2-oxo-pyrazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-pyrazinyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-indolyl-, 2,3-Dihydrobenzofuranyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-1*H*-benzimidazolyl-, 2,3-Dihydro-2-oxo-benzoxazolyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-chinolinyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-isochinolinyl-, 1,4-Dihydro-4-oxo-cinnolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxo-chinazolinyl-, 3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-
20 chinazolinyl-, 1,2-Dihydro-2-oxochinoxalyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-2,3-dioxo-chinoxalyl-, 1,2-Dihydro-1-oxo-phthalazinyl-, 1,2,3,4-Tetrahydro-1,4-dioxo-phthalazinyl-, Chromanyl-, Cumarinyl-, 2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxinyl-, Chinolinonyl-, Imidazochinolinyl-, Chinazolinonyl-, Benzonaphthiridinyl- oder 3,4-Dihydro-3-oxo-2*H*-benzo[1,4]oxazinyl-Gruppe zu verstehen ist,

25

und die vorstehend erwähnten Heteroarylgruppen durch R_h mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und R_h wie vorstehend erwähnt definiert ist,

30 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkynylgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

- Die bei der Definition der vorstehend erwähnten Reste erwähnten Amino- und Iminogruppen können durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein. Derartige Gruppen werden beispielsweise in der WO 98/46576 beschrieben.

Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie eine gegebenenfalls durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome, durch C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppen mono- oder disubstituierte Phenylcarbonylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine Pyridinoylgruppe oder eine C₁₋₁₆-Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine 3,3,3-Trichlorpropionyl- oder Allyloxycarbonylgruppe, eine C₁₋₁₆-Alkoxycarbonyl- oder C₁₋₁₆-Alkylcarbonyloxygruppe, in denen Wasserstoffatome ganz oder teilweise durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können, wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexoxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxy-carbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl-, Hexadecyloxycarbonyl-, Methylcarbonyloxy-, Ethylcarbonyloxy-, 2,2,2-Trichlorethyl-carbonyloxy-, Propylcarbonyloxy-, Isopropylcarbonyloxy-, Butylcarbonyloxy-, tert.-Butylcarbonyloxy-, Pentylcarbonyloxy-, Hexylcarbonyloxy-, Octylcarbonyloxy-, Nonylcarbonyloxy-, Decylcarbonyloxy-, Undecylcarbonyloxy-, Dodecylcarbonyloxy- oder Hexadecylcarbonyloxygruppe, eine Phenyl-C₁₋₆-alkoxycarbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine 3-Amino-propionylgruppe, in der die Aminogruppe durch C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppen mono- oder disubstituiert und die Substituenten gleich oder verschieden sein können, eine C₁₋₃-Alkylsulfonyl-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, C₁₋₃-Alkoxy-C₂₋₄-alkoxy-C₂₋₄-alkoxycarbonyl-, R_p-CO-O-(R_qCR_r)-O-CO-, C₁₋₆-Alkyl-CO-NH-(R_sCR_t)-O-CO- oder C₁₋₆-Alkyl-CO-O-(R_sCR_t)-(R_sCR_t)-O-CO-Gruppe, in denen R_p bis R_r wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R_s und R_t , die gleich oder verschieden sein können, Wasserstoffatome oder C_{1-3} -Alkylgruppen darstellen,

zu verstehen.

5

Des Weiteren schließen die in den vor- und nachstehenden Definitionen erwähnten gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, soweit nichts Anderes erwähnt wurde, auch deren verzweigte Isomere wie beispielsweise die Isopropyl-, tert.-Butyl-, Isobutylgruppe etc. ein.

10

Für R^1 kommt beispielsweise die Bedeutung einer 2-Cyanbenzyl-, 3-Cyanbenzyl-, 2-Fluorbenzyl-, 3-Fluorbenzyl-, 3-Methoxybenzyl-, 4-Brom-2-cyanbenzyl-, 3-Chlor-2-cyanbenzyl-, 2-Cyan-4-fluorbenzyl-, 2-Cyan-5-fluorbenzyl, 2-Cyan-6-fluorbenzyl-, 4-Cyan-3-fluorbenzyl-, 4-Cyan-3-nitrobenzyl-, 3,5-Dimethoxybenzyl-, 2-Cyan-3-methoxybenzyl-, 2-Cyan-4-methoxybenzyl-, 2-Cyan-5-methoxybenzyl-, 2,6-Dicyanbenzyl-, 3,4-Dicyanbenzyl-, 3,5-Dicyanbenzyl-, 5-Cyanfuranylmethyl-, Oxazolylmethyl-, Isoxazolylmethyl-, 5-Methoxycarbonylthienylmethyl-, Pyridinylmethyl-, 3-Cyanpyridin-2-ylmethyl-, 5-Cyanpyridin-2-ylmethyl-, 6-Cyanpyridin-2-ylmethyl-, 4-Cyanpyridin-3-ylmethyl, 6-Fluorpyridin-2-ylmethyl-, Pyrimidin-2-yl-, 4-Methylpyrimidin-2-yl-, 4,6-Dimethylpyrimidin-2-yl-, 3-(2-Cyanphenyl)-prop-2-enyl-, 3-(2-Nitrophenyl)-prop-2-enyl-, 3-(Pyridin-2-yl)-prop-2-enyl-, 3-(Pentafluorphenyl)-prop-2-enyl-, Phenylcarbonylmethyl-, 3-Methoxyphenylcarbonylmethyl-, 1-Methyl-benzotriazol-5-ylmethyl-, Naphth-1-ylmethyl-, 4-Cyannaphth-1-ylmethyl-, 4-Fluornaphth-1-ylmethyl-, 4-Bromnaphth-1-ylmethyl-, 4-Methoxynaphth-1-ylmethyl-, Chinolin-1-ylmethyl-, Chinolin-2-ylmethyl-, Chinolin-6-ylmethyl-, Chinolin-7-ylmethyl-, 3-Cyanchinolin-2-ylmethyl-, 4-Cyanchinolin-2-ylmethyl-, 8-Cyanchinolin-2-ylmethyl-, 8-Cyanchinolin-7-ylmethyl-, Isochinolin-1-ylmethyl-, 4-Cyanisochinolin-1-ylmethyl-, 1-Cyanisochinolin-3-ylmethyl-, 4-Cyanisochinolin-3-ylmethyl-, 3-Methylisochinolin-1-ylmethyl-, Chinazolin-2-ylmethyl-, 4-Methylchinazolin-2-ylmethyl-, 4-Cyanchinazolin-2-ylmethyl-, 4-Amino-
chinazolin-2-ylmethyl-, 4-Morpholin-4-ylchinazolin-2-ylmethyl-, [1,5]Naphthyridin-2-ylmethyl-, [1,5]Naphthyridin-3-ylmethyl-, [1,8]Naphthyridin-2-ylmethyl-, Phenanthridin-

6-ylmethyl-, Chinoxalin-2-ylmethyl-, Chinoxalin-6-ylmethyl- oder 2,3-Dimethyl-chinoxalin-6-ylmethylgruppe in Betracht.

Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

5

R^1 wie oben erwähnt definiert ist,

R^2 eine Methyl- oder Ethylgruppe und

- 10 X eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe, welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeuten

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

15

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

- 20 R^1 eine Phenylmethyl-, Phenylcarbonylmethyl-, Phenylprop-2-enyl-, Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Naphthylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Chinolinonylmethyl-, Imidazochinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinazolinonylmethyl-, Chinoxalinylmethyl-, Phenanthridinylmethyl-, Naphthyridinylmethyl-, Benzonaphthiridinylmethyl-, Imidazopyridinylmethyl- oder Benzotriazolylmethylgruppe, die jeweils durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Bromatome oder ein oder zwei Cyan-, Nitro-,
25 Amino-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Phenyl- und Morpholinygruppen substituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sind,

R^2 eine Methylgruppe und

- 30 X eine $-\text{CH}_2\text{CH}_2$ -Gruppe, welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

5

R^1 eine mit ein oder zwei Cyanogruppen oder einer Methoxy- und einer Cyanogruppe substituierte Benzylgruppe oder

10

eine Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinoxalinylmethyl-, Naphthyridinylmethyl- oder Naphthylmethylgruppe, welche jeweils mit ein oder zwei Cyan- oder Methylgruppen substituiert sein können,

15

R^2 eine Methylgruppe und

X eine $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -Gruppe, eine $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Gruppe oder eine $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe bedeuten,

20

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze';

insbesondere jedoch diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen

25

R^1 eine mit einer Cyanogruppe substituierte Benzylgruppe oder

eine Pyridinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinoxalinylmethyl- oder Naphthyridinylmethylgruppe, welche jeweils mit einer Cyan- oder Methylgruppe substituiert sein können,

30

R^2 eine Methylgruppe und

X eine -CH(CH₃)-CH₂-Gruppe, eine -CH₂-CH(CH₃)-Gruppe oder eine -CH₂-C(CH₃)₂-Gruppe, wobei jeweils das rechts stehende Kohlenstoffatom mit der endständigen Aminogruppe verknüpft ist, bedeuten,

5 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

Beispielsweise seien folgende bevorzugte Verbindungen erwähnt:

- 10 (a) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-ethyl)-methylamino]-xanthin
- (b) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-ethyl)-methylamino]-xanthin
- 15 (c) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin
- (d) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin
- 20 (e) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- (f) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- 25 (g) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- 30 (h) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

(i) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-(2-amino-1-methyl-ethyl)-methylamino]-xanthin

5 (j) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-1-methyl-ethyl)-methylamino]-xanthin

(k) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methyl-amino]-xanthin

10 (l) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

(m) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

15

(n) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

(o) 1-[(4-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

20

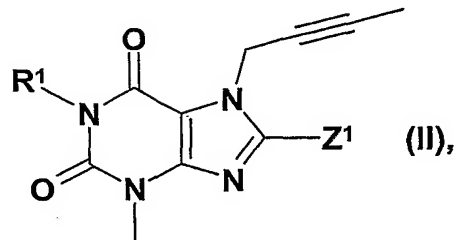
(p) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

25 (q) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

sowie deren Salze.

30 Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise nach folgenden Verfahren:

a) Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



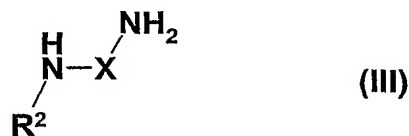
5 in der

R¹ wie eingangs erwähnt definiert ist und

Z¹ eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe wie z. B. ein Chlor-, Brom- oder Iodatom, eine Methansulfonyl-, Trifluormethansulfonyloxy- oder Methansulfonyloxygruppe

10 darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



15 oder



worin R² und X wie eingangs erwähnt definiert sind und NPG eine geschützte oder maskierte Aminofunktionalität darstellt, Derivaten oder Salzen davon.

20

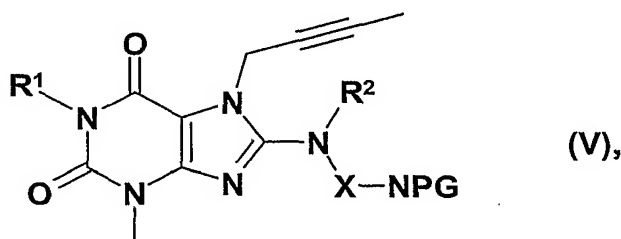
Als Schutzreste für die Aminogruppe kommen z. B. die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Allyloxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, p-Methoxybenzylcarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl-, 2,4-Dimethoxybenzyl, Phthalyl- oder Tetrachlorphthalylgruppe in Betracht. Die

Aminogruppe kann aber auch z. B. Teil eines Heteroaromaten wie z. B. 2,5-Dimethylpyrrol sein und aus diesem später wieder frei gesetzt werden.

Die Aminofunktion kann auch in Form einer Carboxygruppe oder eines Derivats davon maskiert sein, die nach einem so genannten Curtius-, Schmidt- oder Hofmann-Abbau in die Aminofunktion überführt werden kann (siehe u.a. J. March, Advanced Organic Reactions, Reactions, Mechanisms, and Structure, 4. Edition, John Wiley & Sons, Chichester/New York/Brisbane/Toronto/Singapore, 1992 und darin zitierte Literatur).

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie z. B. Isopropanol, Butanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ethylenglycolmonomethylether, Ethylenglycoldiethylether oder Sulfolan gegebenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder tertiären organischen Base, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat oder Kaliumhydroxid, einer tertiären organischen Base, z. B. Triethylamin, oder in Gegenwart von N-Ethyl-diisopropylamin (Hünig-Base), wobei diese organischen Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, und gegebenfalls in Gegenwart eines Reaktionsbeschleunigers wie einem Alkali-halogenid oder einem Katalysator auf Palladium- oder Kupferbasis bei Temperaturen zwischen -20 und 180°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen -10 und 120°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel in einem Überschuß von Piperidinderivat unter konventionellem Erwärmen oder im Mikrowellenofen durchgeführt werden.

b) Entschützung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der R^1 , R^2 und X wie eingangs erwähnt definiert sind und NPG eine geschützte oder maskierte Aminofunktionalität darstellt. Mögliche Schutzgruppen bzw. Maskierungen der Aminofunktion sind unter a) bereits erwähnt worden. Vorzugsweise ist die Aminogruppe mit einem tert.-Butoxycarbonyl- oder Phthalylrest geschützt.

5

Die Abspaltung des tert.-Butoxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Bromtrimethylsilan oder Iodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Essigester, Dioxan, Methanol, Isopropanol oder Diethylether bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C. Die Abspaltung des Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin, Ethanolamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C.

15

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

20

Beispielsweise kommen als Schutzreste für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Formyl-, Acetyl-, Trifluoracetyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

25

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Essigsäure/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder aprotisch, z. B. in Gegenwart von Iodtrimethylsilan, bei Temperaturen zwischen 0 und 120°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 100°C.

30

Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 20 und 60°C, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar. Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

Die Abspaltung eines tert.-Butyl- oder tert.-Butoxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure oder durch Behandlung mit Jodtrimethylsilan gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Methanol oder Diethylether.

Die Abspaltung eines Trifluoracetylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Salzsäure gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Essigsäure bei Temperaturen zwischen 50 und 120°C oder durch Behandlung mit Natronlauge gegebenenfalls in Gegenwart eines Lösungsmittels wie Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C.

Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Ethanolamin, Isopropanol, Toluol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C.

Die Freisetzung einer Aminofunktion aus 2,5-Dimethylpyrrol erfolgt beispielsweise mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart einer Base wie z. B. Triethylamin in einem geeigneten Lösungsmittel wie einem Alkohol wie z. B. Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Wasser oder Gemischen daraus bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperaturen zwischen 50 und 110°C.

Ferner können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wie bereits eingangs erwähnt wurde, in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden. So können beispielsweise cis-/trans-Gemische in ihre cis- und trans-Isomere, und Verbindungen mit mindestens einem optisch aktiven Kohlenstoffatom in ihre Enantiomeren aufgetrennt werden.

So lassen sich beispielsweise die erhaltenen cis-/trans-Gemische durch Chromatographie in ihre cis- und trans-Isomeren, die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens zwei asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen diastereomeren Salzgemisches oder Derivates, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure oder Dibenzoylweinsäure, Di-O-p-toluoyl-weinsäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, Asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonyl in Betracht.

Des Weiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Phosphorsäure, Benzoessäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II-V sind entweder literaturbekannt oder man erhält diese nach an sich literaturbekannten Verfahren (siehe Beispiele I-XI).

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Hemmwirkung auf das Enzym DPP-IV.

Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurden wie folgt geprüft:

Die Fähigkeit der Substanzen und ihrer entsprechenden Salze, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, kann in einem Versuchsaufbau gezeigt werden, in dem ein Extrakt der humanen Koloncarcinomzelllinie Caco-2 als DPP-IV Quelle benutzt wird. Die Differenzierung der Zellen, um die DPP-IV Expression zu induzieren, wurde nach der Beschreibung von Reiher et al. in einem Artikel mit dem Titel "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", erschienen in Proc. Natl. Acad. Sci. Vol. 90, Seiten 5757-5761 (1993), durchgeführt. Der Zellextrakt wurde von in einem Puffer (10 mM

Tris HCl, 0.15 M NaCl, 0.04 t.i.u. Aprotinin, 0.5% Nonidet-P40, pH 8.0) solubilisierten Zellen durch Zentrifugation bei 35000 g für 30 Minuten bei 4°C (zur Entfernung von Zelltrümmern) gewonnen.

5 Der DPP-IV Assay wurde wie folgt durchgeführt:

50 µl Substratlösung (AFC; AFC ist Amido-4-trifluormethylcoumarin), Endkonzentration 100 µM, wurden in schwarze Mikrotiterplatten vorgelegt. 20 µl Assay Puffer (Endkonzentrationen 50 mM Tris HCl pH 7.8, 50 mM NaCl, 1 % DMSO) wurde zu-

10 pipettiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 30 µl solubiliertem Caco-2 Protein (Endkonzentration 0.14 µg Protein pro Well) gestartet. Die zu überprüfenden Testsubstanzen wurden typischerweise in 20 µl vorverdünnt zugefügt, wobei das Assaypuffervolumen dann entsprechend reduziert wurde. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur durchgeführt, die Inkubationsdauer betrug 60 Minuten. Danach wurde die

15 Fluoreszenz in einem Victor 1420 Multilabel Counter gemessen, wobei die Anregungswellenlänge bei 405 nm und die Emissionswellenlänge bei 535 nm lag. Leerwerte (entsprechend 0 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Caco-2 Protein (Volumen ersetzt durch Assay Puffer), Kontrollwerte (entsprechend 100 % Aktivität) wurden in Ansätzen ohne Substanzzusatz erhalten. Die Wirkstärke der jeweiligen

20 Testsubstanzen, ausgedrückt als IC₅₀ Werte, wurden aus Dosis-Wirkungs Kurven berechnet, die aus jeweils 11 Meßpunkten bestanden. Hierbei wurden folgende Ergebnisse erhalten:

Verbindung (Beispiel Nr.)	DPP IV-Hemmung IC ₅₀ [nM]
1	4
1(1)	2
2(1)	3
2(4)	2
2(5)	4
2(9)	4
2(10)	3

2(11)	3
2(12)	2

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen sind gut verträglich, da beispielsweise nach oraler Gabe von 10 mg/kg der Verbindung des Beispiels 2(4) an Ratten keine Änderungen im Verhalten der Tiere beobachtet werden konnten.

5

Im Hinblick auf die Fähigkeit, die DPP-IV Aktivität zu hemmen, sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I und ihre entsprechenden pharmazeutisch akzeptablen Salze geeignet, alle diejenigen Zustände oder Krankheiten zu beeinflussen, die durch eine Hemmung der DPP-IV Aktivität beeinflusst werden können. Es ist daher zu erwarten, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Prävention oder Behandlung von Krankheiten oder Zuständen wie Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2, Prädiabetes, Verminderung der Glukosetoleranz oder Veränderungen im Nüchternblutzucker, diabetische Komplikationen (wie z.B. Retinopathie, Nephropathie oder Neuropathien), metabolische Azidose oder Ketose, reaktiver Hypoglykämie, Insulinresistenz, Metabolischem Syndrom, Dyslipidämien unterschiedlichster Genese, Arthritis, Atherosklerose und verwandte Erkrankungen, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet sind.

10

15

20

25

30

Darüberhinaus sind diese Substanzen geeignet, die B-Zelldegeneration wie z.B. Apoptose oder Nekrose von pankreatischen B-Zellen zu verhindern. Die Substanzen sind weiter geeignet, die Funktionalität von pankreatischen Zellen zu verbessern oder wiederherzustellen, daneben die Anzahl und Größe von pankreatischen B-Zellen zu erhöhen. Zusätzlich und begründet durch die Rolle der Glucagon-Like Peptide, wie z.B. GLP-1 und GLP-2 und deren Verknüpfung mit DPP-IV Inhibition, wird erwartet, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen geeignet sind, um unter anderem einen sedierenden oder angstlösenden Effekt zu erzielen, darüberhinaus katabole Zustände nach Operationen oder hormonelle Stressantworten günstig zu beeinflussen oder die Mortalität und Morbidität nach Myokardinfarkt reduzieren zu können. Darüberhinaus sind sie geeignet zur Behandlung von allen Zuständen, die im Zusammenhang mit oben genannten Effekten stehen und durch GLP-1 oder GLP-2 vermittelt sind. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind ebenfalls als Diuretika

oder Antihypertensiva einsetzbar und zur Prävention und Behandlung des akuten Nierenversagens geeignet. Weiterhin sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung entzündlicher Erkrankungen der Atemwege einsetzbar. Ebenso sind sie zur Prävention und Therapie von chronischen entzündlichen Darmerkrankungen wie

5 z.B. Reizdarmsyndrom (IBS), Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa ebenso wie bei Pankreatitis geeignet. Des weiteren wird erwartet, dass sie bei jeglicher Art von Verletzung oder Beeinträchtigung im Gastrointestinaltrakt eingesetzt werden können wie auch z.B. bei Kolitiden und Enteriden. Darüberhinaus wird erwartet, dass DPP-IV Inhibitoren und somit auch die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung

10 der Unfruchtbarkeit oder zur Verbesserung der Fruchtbarkeit beim Menschen oder im Säugetierorganismus verwendet werden können, insbesondere dann, wenn die Unfruchtbarkeit im Zusammenhang mit einer Insulinresistenz oder mit dem polyzystischen Ovarialsyndrom steht. Auf der anderen Seite sind diese Substanzen geeignet, die Motilität der Spermien zu beeinflussen und sind damit als Kontrazeptiva

15 zur Verwendung beim Mann einsetzbar. Des weiteren sind die Substanzen geeignet, Mangelzustände von Wachstumshormon, die mit Minderwuchs einhergehen, zu beeinflussen, sowie bei allen Indikationen sinnvoll eingesetzt werden können, bei denen Wachstumshormon verwendet werden kann. Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auf Grund ihrer Hemmwirkung gegen DPP IV auch geeignet zur Be-

20 handlung von verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose, Thyreoditiden und Basedow'scher Krankheit etc.. Darüberhinaus können sie eingesetzt werden bei viralen Erkrankungen wie auch z.B. bei HIV Infektionen, zur Stimulation der Blutbildung, bei benigner Prostatahyperplasie, bei Gingivitiden, sowie zur Behandlung von neuronalen Defekten und neur-

25 degenerativen Erkrankungen wie z.B. Morbus Alzheimer. Beschriebene Verbindungen sind ebenso zu verwenden zur Therapie von Tumoren, insbesondere zur Veränderung der Tumorinvasion wie auch Metastatisierung, Beispiele hier sind die Anwendung bei T-Zell Lymphomen, akuter lymphoblastischer Leukämie, zellbasierende Schilddrüsenkarzinome, Basalzellkarzinome oder Brustkarzinome. Weitere

30 Indikationen sind Schlaganfall, Ischämien verschiedenster Genese, Morbus Parkinson und Migräne. Darüberhinaus sind weitere Indikationsgebiete follikuläre und epidermale Hyperkeratosen, erhöhte Keratinozytenproliferation, Psoriasis, Enzepha-

lomyelitiden, Glomerulonephritiden, Lipodystrophien, sowie psychosomatische, depressive und neuropsychiatrische Erkrankungen verschiedenster Genese.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Kombination mit anderen
5 Wirkstoffen verwendet werden. Zu den zu einer solchen Kombination geeigneten
Therapeutika gehören z.B. Antidiabetika, wie etwa Metformin, Sulfonylharnstoffe
(z.B. Glibenclamid, Tolbutamid, Glimepiride), Nateglinide, Repaglinide, Thiazolidin-
dione (z.B. Rosiglitazone, Pioglitazone), PPAR-gamma-Agonisten (z.B. GI 262570)
und -Antagonisten, PPAR-gamma/alpha Modulatoren (z.B. KRP 297), PPAR-
10 gamma/alpha/delta Modulatoren, AMPK-Aktivatoren, ACC1 und ACC2 Inhibitoren,
DGAT-Inhibitoren, SMT3-Rezeptor-Agonisten, 11 β -HSD-Inhibitoren, FGF19-
Agonisten oder -Mimetika, alpha-Glucosidasehemmer (z.B. Acarbose, Voglibose),
andere DPPIV Inhibitoren, alpha2-Antagonisten, Insulin und Insulinanaloga, GLP-1
und GLP-1 Analoga (z.B. Exendin-4) oder Amylin. Daneben sind Kombinationen mit
15 SGLT2-Inhibitoren wie T-1095 oder KGT-1251 (869682), Inhibitoren der Protein-
tyrosinphosphatase 1, Substanzen, die eine deregulierte Glucoseproduktion in der
Leber beeinflussen, wie z.B. Inhibitoren der Glucose-6-phosphatase oder der
Fructose-1,6-bisphosphatase, der Glycogenphosphorylase, Glucagonrezeptor
Antagonisten und Inhibitoren der Phosphoenolpyruvatcarboxykinase, der Glykogen-
20 synthasekinase oder der Pyruvatdehydrokinase, Lipidsenker, wie etwa HMG-CoA-
Reduktasehemmer (z.B. Simvastatin, Atorvastatin), Fibrate (z.B. Bezafibrat, Feno-
fibrat), Nikotinsäure und deren Derivate, PPAR-alpha Agonisten, PPAR-delta
Agonisten, ACAT Inhibitoren (z.B. Avasimibe) oder Cholesterolresorptionsinhibitoren
wie zum Beispiel Ezetimibe, gallensäurebindende Substanzen wie zum Beispiel
25 Colestyramin, Hemmstoffe des ilealen Gallensäuretransportes, HDL-erhöhende
Verbindungen wie zum Beispiel Inhibitoren von CETP oder Regulatoren von ABC1
oder LXRAalpha Antagonisten, LXRBeta Agonisten oder LXRAalpha/beta Regulatoren
oder Wirkstoffen zur Behandlung von Obesitas, wie etwa Sibutramin oder
Tetrahydrolipstatin, Dexfenfluramin, Axokine, Antagonisten des Cannabinoid1 Rezep-
30 tors, MCH-1 Rezeptorantagonisten, MC4 Rezeptor Agonisten, NPY5 oder NPY2
Antagonisten oder β_3 -Agonisten wie SB-418790 oder AD-9677 ebenso wie Agonisten
des 5HT2c Rezeptors möglich.

Daneben ist eine Kombination mit Medikamenten zur Beeinflussung des Bluthochdrucks wie z.B. All Antagonisten oder ACE Inhibitoren, Diuretika, β -Blocker, Ca-Antagonisten und anderen oder Kombinationen daraus geeignet.

5

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 1 bis 100 mg, vorzugsweise 1 bis 30 mg, und bei oraler Gabe 1 bis 1000 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg, jeweils 1 bis 4 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der

10

Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milchzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose,

15

Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Ethanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyethylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragées, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

20

Herstellung der Ausgangsverbindungen:

Beispiel I

1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

- 5 Ein Gemisch aus 6.97 g 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin, 4.94 g 1-Chlor-methyl-3-methyl-isoquinolin und 6.64 g Kaliumcarbonat in 56 ml N-Methylpyrrolidon wird 3.5 Stunden bei 75°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit 80 ml Wasser ver-
setzt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und
getrocknet.
- 10 Ausbeute: 9.11 g (86 % der Theorie)
 R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 1:1)

Analog Beispiel I werden folgende Verbindungen erhalten:

- 15 (1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 453, 455 [M+H]^+$
- (2) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin
(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 80-90°C)
- 20 R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 412, 414 [M+H]^+$
- (3) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin
(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N,N-Dimethylformamid bei 80°C)
- 25 R_f -Wert: 0.39 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 439, 441 [M+H]^+$
- (4) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin
(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 80-85°C)
- 30 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 439, 441 [M+H]^+$

(5) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester)

(6) 1-[(4-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-
5 butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 571 [M+H]⁺

(7) 1-(4-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

10 (Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 85°C)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

(8) 1-(3-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 85°C)

15 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 412, 414 [M+H]⁺

Beispiel II

1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[[2-(tert.-butoxy-
carbonylamino)-2-methyl-propyl]-methylamino]-xanthin

20 Zu 770 mg 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[2-(tert.-
butoxycarbonylamino)-2-methyl-propylamino]-xanthin in 4 ml N,N-Dimethylformamid
werden unter Eiskühlung 64 mg Natriumhydrid (60 % in Mineralöl) gegeben. Nach
fünf Minuten wird das Eisbad entfernt und das Reaktionsgemisch wird 15 Minuten
bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden unter Eisbadkühlung 97 µl
25 Methyljodid zugegeben. Nach einer halben Stunde ist die Umsetzung vollständig.
Das Reaktionsgemisch wird mit etwas verdünnter Natriumcarbonat-Lösung versetzt
und mit Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesät-
tigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und ein-
geengt. Das Rohprodukt wird mit tert.-Butylmethylether verrieben, abgesaugt, mit
30 wenig tert.-Butylmethylether gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 655 mg (83 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 3:2)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 574 [M+H]⁺

Analog Beispiel II werden folgende Verbindungen erhalten:

- 5 (1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propyl]-methylamino]-xanthin
R_F-Wert: 0.66 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 575 [M+H]⁺
- 10 (2) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin
(Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)
R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺
- 15 (3) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin
(Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)
R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel, Essigester)
- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺
- (4) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin
(Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)
- 25 R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺
- (5) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin
- 30 (Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺

(6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-1-methyl-ethyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)

5 R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 95:5)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

(7) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-1-methyl-ethyl]-methylamino]-xanthin

10 (Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

(8) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin

15 (Durchführung mit Kalium-tert.-butylat in Dimethylsulfoxid)

R_f -Wert: 0.38 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 1:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 520 [M+H]⁺

Beispiel III

20 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propylamino]-xanthin

Zu 810 mg 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(2-amino-2-methyl-propylamino)-xanthin und 0.33 ml Diisopropylethylamin in 20 ml Methanol werden unter Eiskühlung 405 mg Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester gegeben. Das

25 Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt.

Zur Aufarbeitung werden 40 ml Eiswasser zugegeben und der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, etwas Methanol und tert.-Butylmethylether gewaschen und im Exsikkator getrocknet.

Ausbeute: 810 mg (82 % der Theorie)

30 R_f -Wert: 0.75 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 560 [M+H]⁺

Analog Beispiel III werden folgende Verbindungen erhalten:

- 5 (1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propylamino]-xanthin
R_F-Wert: 0.54 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 561 [M+H]⁺
- 10 (2) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propylamino]-xanthin
R_F-Wert: 0.75 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 546 [M+H]⁺
- 15 (3) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propylamino]-xanthin
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 546 [M+H]⁺
- 20 (4) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propylamino]-xanthin
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺
- 25 (5) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propylamino]-xanthin
R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Essigester)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺
- 30 (6) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propylamino]-xanthin
R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester/Petrolether = 7:3)
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 506 [M+H]⁺

Beispiel IV1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(2-amino-2-methyl-propylamino)-xanthin

- 5 Ein Gemisch aus 1.00 g 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-brom-xanthin, 0.625 ml 1,2-Diamino-2-methylpropan und 500 mg Natrium-carbonat in 5 ml N-Methylpyrrolidon wird in der Mikrowelle für drei Minuten auf 200°C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Wasser verrührt und mit Essigester extra-
10 Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt.

Ausbeute: 830 mg (82 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.43 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

15

Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-(2-amino-2-methyl-propylamino)-xanthin

- 20 R_F-Wert: 0.39 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(2) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-2-amino-propylamino)-xanthin

25

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

(3) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-2-amino-propylamino)-xanthin

30

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 446 [M+H]⁺

(4) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-2-amino-propylamino)-xanthin

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

5

(5) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((R)-2-amino-propylamino)-xanthin

(6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-1-methyl-ethylamino]-xanthin

10

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 80°C)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 546 [M+H]⁺

15

(7) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-2-(tert.-butoxycarbonylamino)-1-methyl-ethylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von N-Methylmorpholin in Dimethylsulfoxid bei 80°C)

R_F-Wert: 0.60 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 546 [M+H]⁺

20

(8) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-((S)-2-amino-propylamino)-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 120°C)

R_F-Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

25

(9) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 110°C)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺

30

(10) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 110°C)

R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 547 [M+H]⁺

- 5 (11) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 110°C)

R_F-Wert: 0.65 (Kieselgel, Essigester)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 521 [M+H]⁺

10

- (12) 3-Methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in Dimethylsulfoxid bei 120°C)

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Essigester)

15

- (13) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 85°C)

R_F-Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

- 20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

- (14) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 85°C)

- 25 R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 535 [M+H]⁺

- (15) 1-(4-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propyl]-methylamino]-xanthin

- 30 (Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 85°C)

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

(16) 1-(3-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[[2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propyl]-methylamino]-xanthin

(Durchführung in Gegenwart von Kaliumcarbonat in N-Methylpyrrolidon bei 85°C)

5 R_f -Wert: 0.85 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 534 [M+H]⁺

Beispiel V

((S)-1-Methyl-2-methylamino-ethyl)-carbaminsäure-tert.-butylester

- 10 Zu 1.73 g ((S)-1-Methyl-2-oxoethyl)-carbaminsäure-tert.-butylester in 20 ml Benzol werden unter Rühren bei Raumtemperatur 6.00 ml Methylamin-Lösung (2 M in Tetrahydrofuran) gegeben. Anschließend werden 2.50 g wasserfreies Natriumsulfat zugegeben und das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Natriumsulfat wird abgesaugt und mit Benzol nachgewaschen. Das Filtrat wird eingee-
- 15engt, in 20 ml Methanol aufgenommen und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 397 mg Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 2.5 Stunden wird das Reaktionsgemisch durch Zutropfen von ca. 20 ml 2 N Citronensäure angesäuert und mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 10 M Natronlauge alkalisch gestellt und mit einem Methylenchlorid/Methanol-Gemisch extrahiert. Die vereinigten
- 20 organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 1.06 g (56 % der Theorie)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 189 [M+H]⁺

Beispiel VI

3-Brommethyl-4-cyano-isochinolin

- 25 Zu einer siedenden Mischung aus 400 mg 3-Methyl-4-cyano-isochinolin und 440 mg N-Bromsuccinimid in 30 ml Tetrachlorkohlenstoff werden 39 mg Azo-isobutyronitril gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und
- 30 mit Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Laufmittel chromatographiert.

Ausbeute: 350 mg (60 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.40 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 7:3)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 247, 249 [M+H]⁺

Beispiel VII

5 3-Methyl-4-cyano-isochinolin

Ein Gemisch aus 3.90 g 3-Methyl-4-brom-isochinolin, 1.47 g Zinkcyanid und 2.03 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium in 70 ml N-Methylpyrrolidon wird 27 Stunden unter Argonatmosphäre bei 105°C gerührt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml Cyclohexan versetzt und unter Eiskühlung mit
10 150 ml konz. Ammoniak verrührt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit Cyclohexan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit konz. Ammoniak und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule mit Petrolether/Essigester (8:2) als Laufmittel gereinigt.

15 Ausbeute: 1.90 g (64 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.30 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 7:3)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 169 [M+H]⁺

Beispiel VIII

20 (1,1-Dimethyl-2-methylamino-ethyl)-carbaminsäure-tert.-butylester

22.81 g [2-(Benzyl-methyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.-butylester in 200 ml Ethanol werden in Gegenwart von 2.30 g Palladium auf Aktivkohle (10%) drei Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 68 psi hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt, wobei
25 ein farbloses Öl zurückbleibt.

Ausbeute: 14.38 g (91 % der Theorie)

R_f-Wert: 0.55 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 203 [M+H]⁺

30 Beispiel IX

[2-(Benzyl-methyl-amino)-1,1-dimethyl-ethyl]-carbaminsäure-tert.-butylester

Ein Gemisch aus 34.41 g N¹-Benzyl-N¹,2-dimethyl-propan-1,2-diamin in 280 ml Ethanol, 25.20 ml Triethylamin und 39.20 g Pyrokohlensäure-di-tert.-butylester wird zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Kolbenrückstand chromatographisch über Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester (100:0 auf 66:34) als Laufmittel gereinigt.

Ausbeute: 22.81 g (44 % der Theorie)

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 293 [M+H]⁺

10 Beispiel X

N¹-Benzyl-N¹,2-dimethyl-propan-1,2-diamin

Analog der Vorschrift von K. Taniguchi et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 71-77, werden 39.78 g N-Methyl-N-(2-methyl-2-nitro-propyl)benzylamin in 280 ml Ethanol in Gegenwart von 7.20 g Raney-Nickel drei Stunden bei Raumtemperatur und einem Wasserstoffpartialdruck von 53 psi hydriert. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wird direkt weiter umgesetzt (siehe Beispiel IX).

R_F-Wert: 0.20 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:1)

Beispiel XI

20 N-Methyl-N-(2-methyl-2-nitro-propyl)benzylamin

Hergestellt aus 2-Nitropropan, N-Methylbenzylamin und 37 %iger Formaldehydlösung in Gegenwart von Natronlauge in Dioxan analog der Vorschrift von K. Taniguchi et al., *Chem. Pharm. Bull.* **1995**, 43, 71-77.

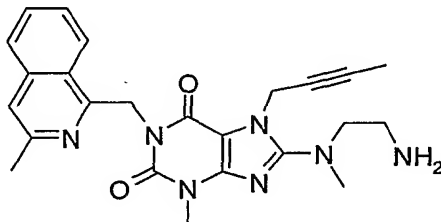
R_F-Wert: 0.85 (Kieselgel, Cyclohexan/Essigester = 2:1)

25 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 223 [M+H]⁺

Herstellung der Endverbindungen:

Beispiel 1

1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-ethyl)-methylamino]-xanthin



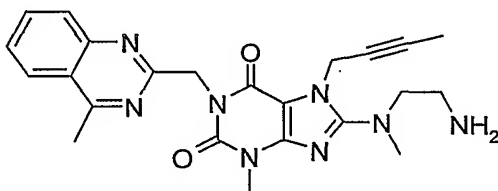
Ein Gemisch aus 250 mg 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-brom-xanthin, 0.30 ml N-Methyl-ethylendiamin und 75 mg Natriumcarbonat in 3 ml Dimethylsulfoxid wird drei Stunden bei 70°C gerührt. Zur Aufarbeitung wird es mit Wasser versetzt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Kolbenrückstand wird über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (10:1 auf 2:1) als Laufmittel chromatographiert. Es werden 75 mg des Titelproduktes sowie 86 mg des isomeren Produktes 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-(2-methyl-amino-ethylamino)-xanthin erhalten.

Ausbeute: 75 mg (30 % der Theorie)

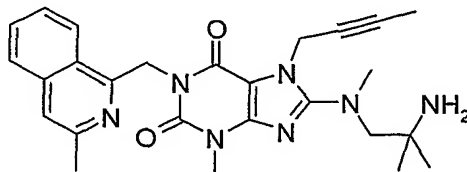
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

(1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-ethyl)-methylamino]-xanthin

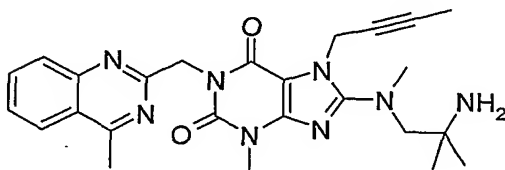


Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

Beispiel 21-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

- 5 Eine Lösung aus 610 mg 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-(tert.-butoxycarbonylamino)-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin in 10 ml Methylenchlorid wird mit 2.20 ml isopropanolischer Salzsäure [5-6 M] versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit Methylenchlorid verdünnt und mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung alkalisch gestellt und mit
- 10 Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit tert.-Butyl-methylether verrührt, abgesaugt, mit wenig tert.-Butylmethylether gewaschen und in der Trockenpistole bei 60°C getrocknet.
- 15 Ausbeute: 440 mg (87 % der Theorie)
 R_f -Wert: 0.46 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)
 Massenspektrum (ESI⁺): $m/z = 474$ [M+H]⁺
- 20 Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

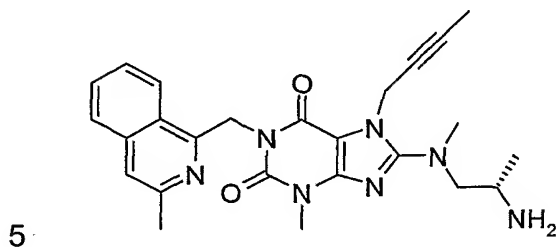
(1) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin



- 25 R_f -Wert: 0.57 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 475 [M+H]⁺

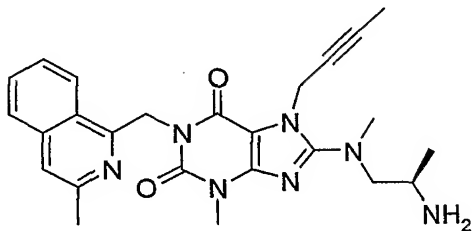
(2) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin



R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

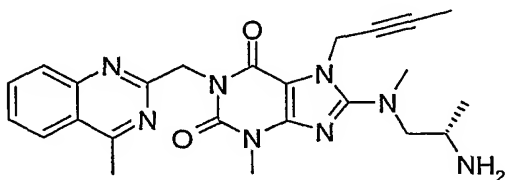
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

10 (3) 1-[(3-Methyl-isoquinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(R)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin



Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 460 [M+H]⁺

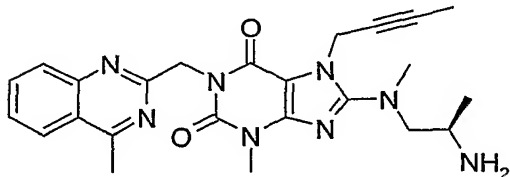
15 (4) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin



R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

20 Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 461 [M+H]⁺

(5) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

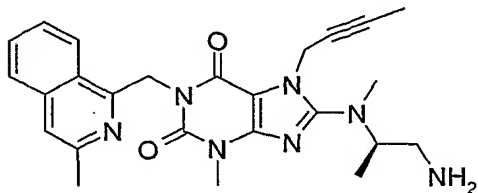


(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

5 R_F -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 461 [M+H]^+$

10 (6) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*R*)-(2-amino-1-methyl-ethyl)-methylamino]-xanthin

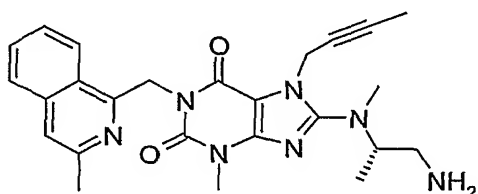


(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

R_F -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

15 Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 460 [M+H]^+$

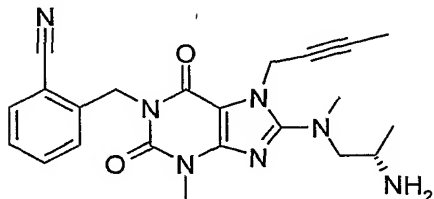
(7) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(*S*)-(2-amino-1-methyl-ethyl)-methylamino]-xanthin



20 (BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI^+): $m/z = 460 [M+H]^+$

(8) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methyl-amino]-xanthin

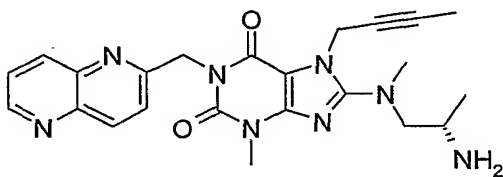


(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

5 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 420 [M+H]⁺

10 (9) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

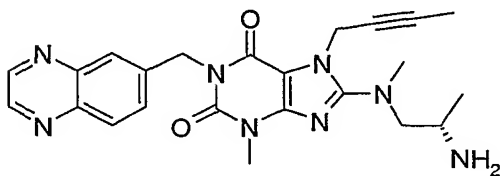


R_f -Wert: 0.47 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

15

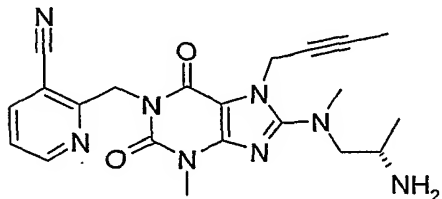
(10) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin



20 R_f -Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 447 [M+H]⁺

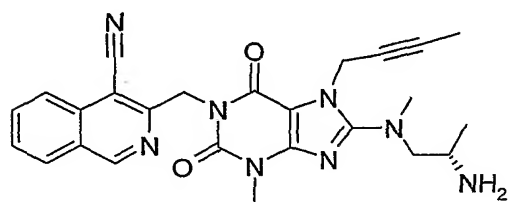
(11) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin



R_f -Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 421 [M+H]⁺

(12) 1-[(4-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

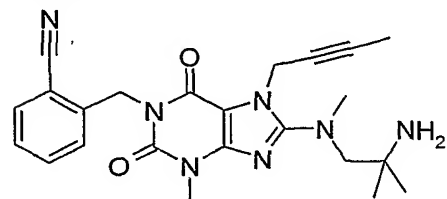


(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

R_f -Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/konz. wässriges Ammoniak = 90:10:0.1)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 471 [M+H]⁺

(13) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

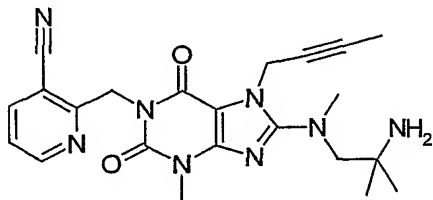


(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 434 [M+H]⁺

R_f -Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

(14) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

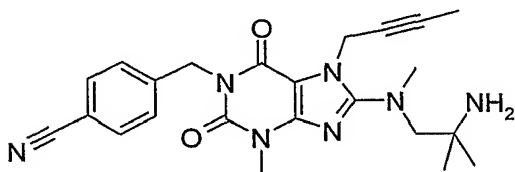


5 (BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 435 [M+H]⁺

R_F-Wert: 0.50 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

10 (15) 1-(4-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

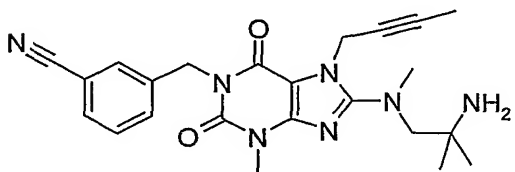


(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 434 [M+H]⁺

15 R_F-Wert: 0.40 (Reversed Phase DC-Fertigplatte (E. Merck), Acetonitril/Wasser/Trifluoressigsäure = 50:50:1)

(16) 1-(3-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-buten-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin



20

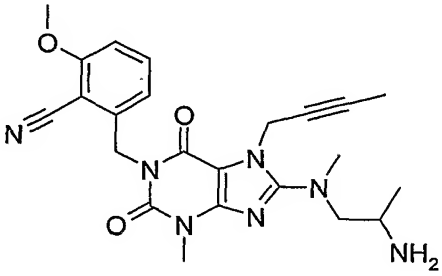
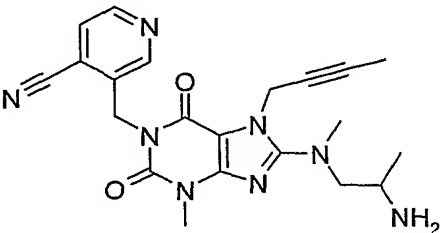
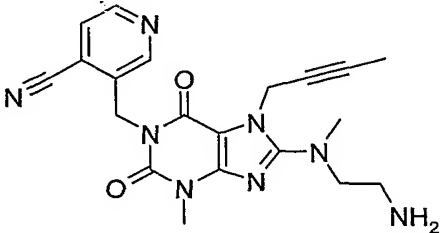
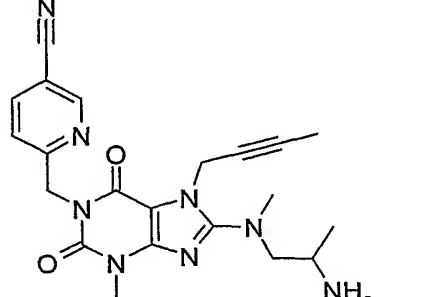
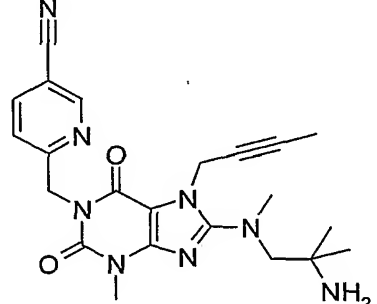
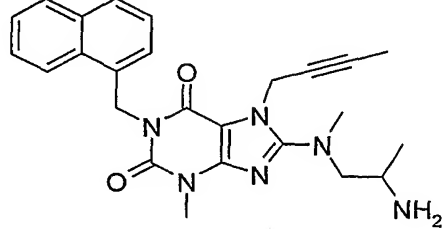
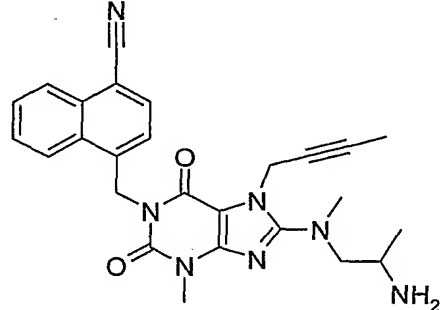
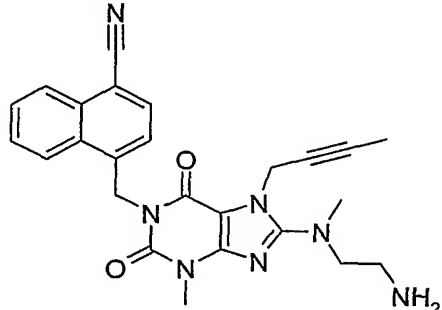
(BOC-Spaltung erfolgt mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid)

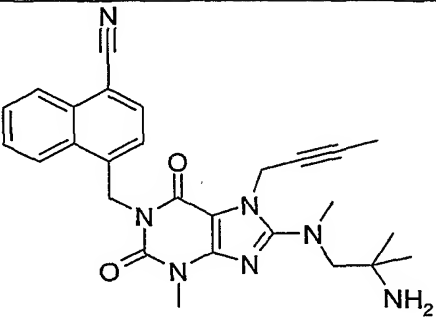
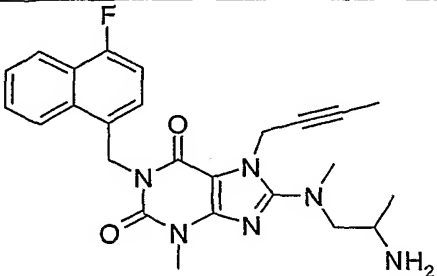
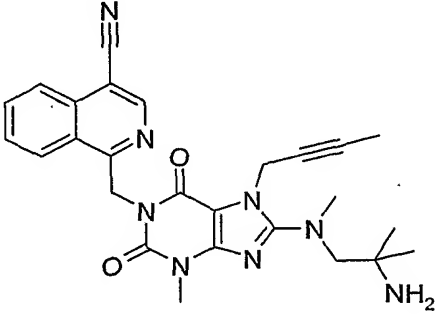
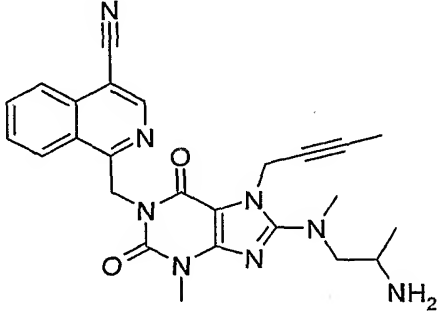
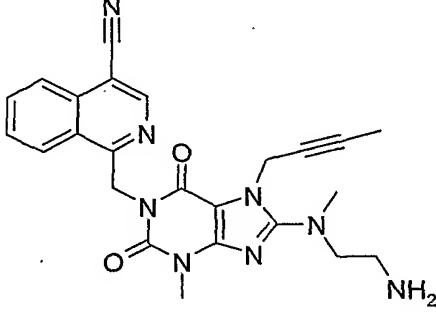
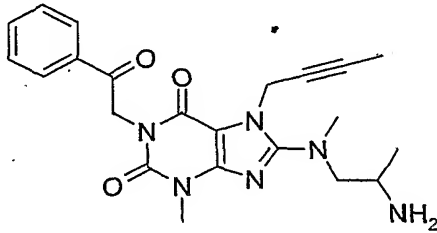
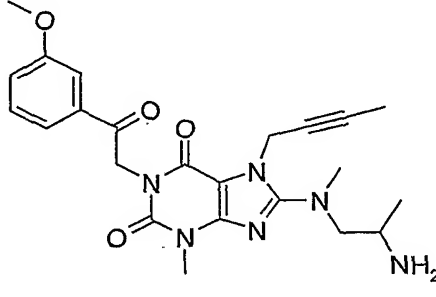
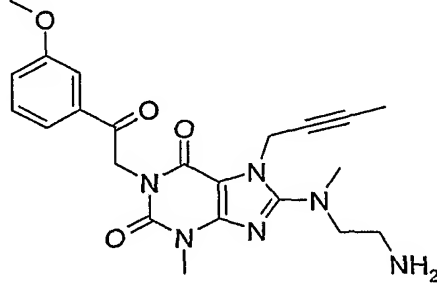
Massenspektrum (ESI⁺): m/z = 434 [M+H]⁺

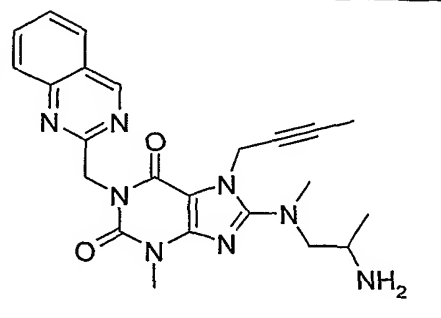
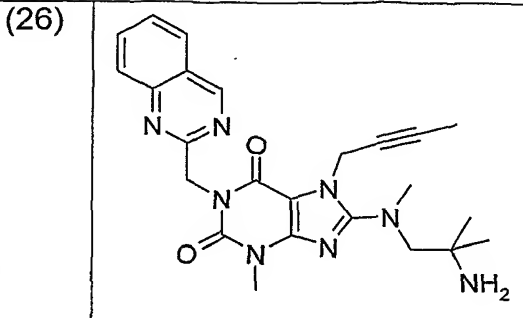
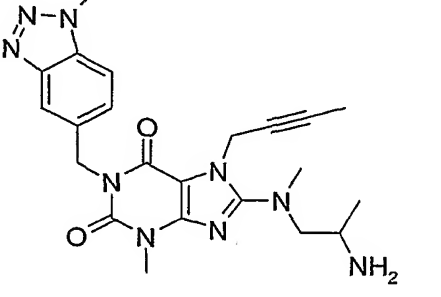
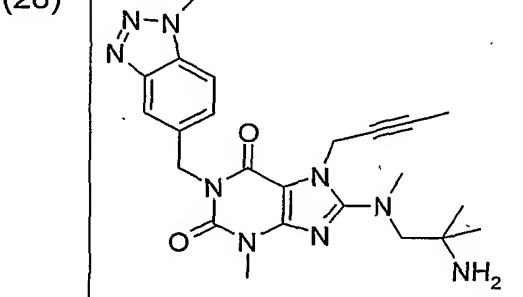
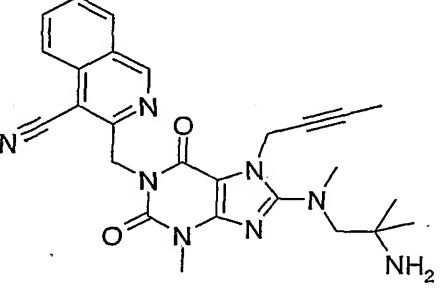
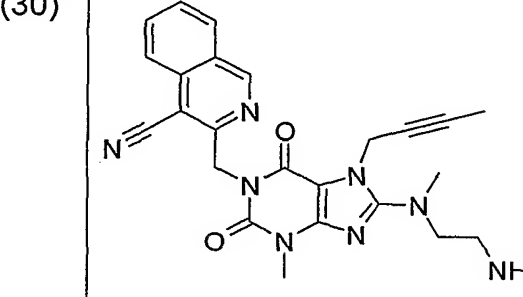
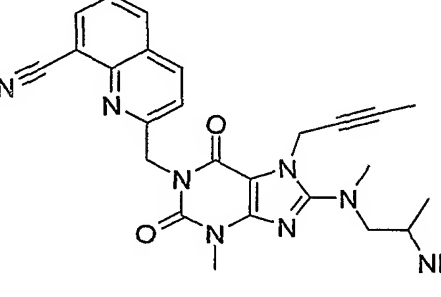
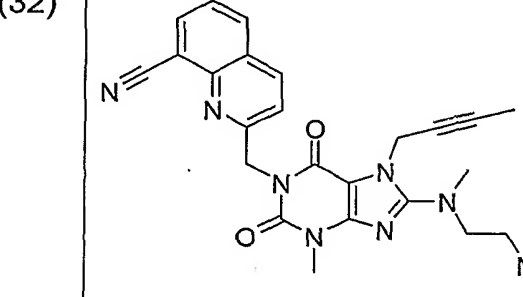
Analog den vorstehenden Beispielen und anderen literaturbekannten Verfahren können auch die folgenden Verbindungen erhalten werden:

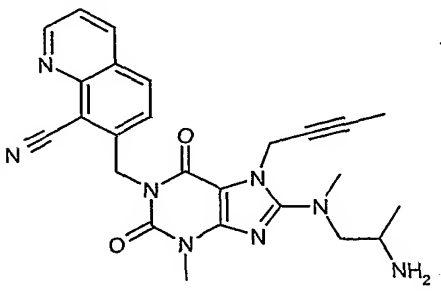
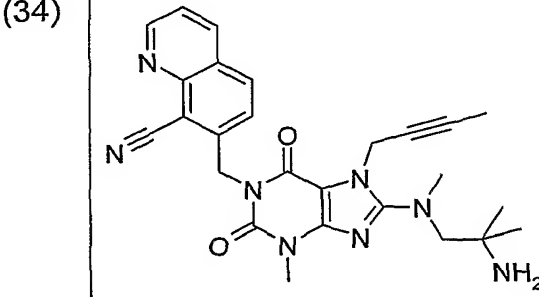
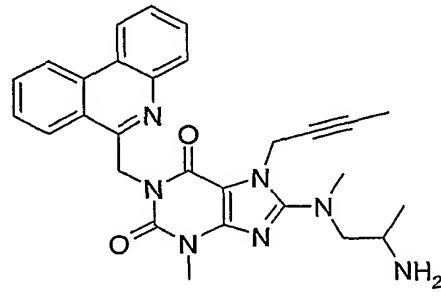
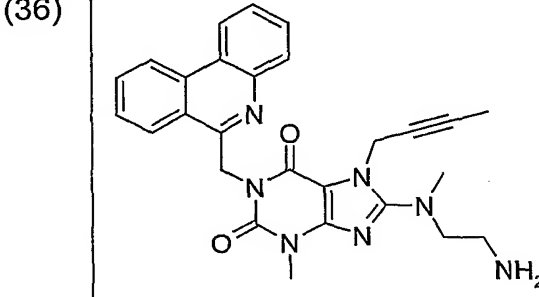
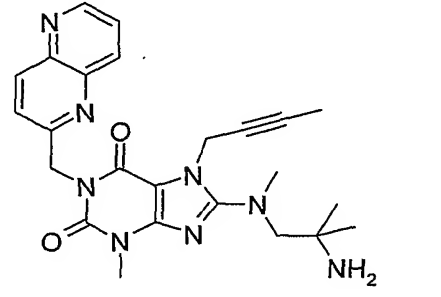
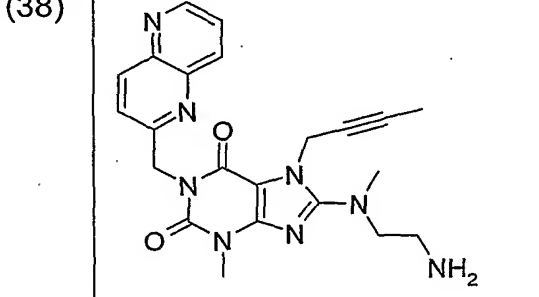
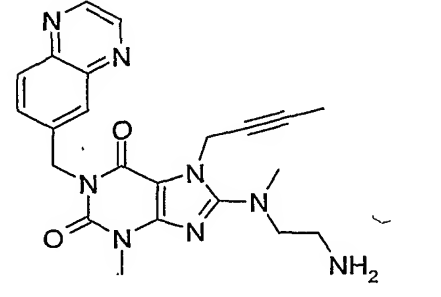
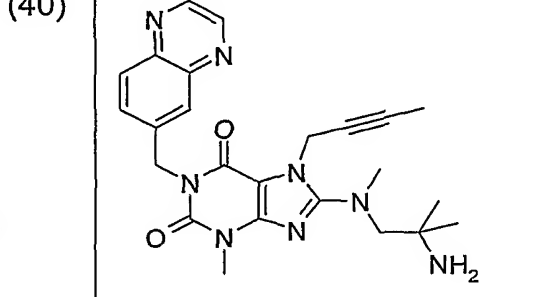
5

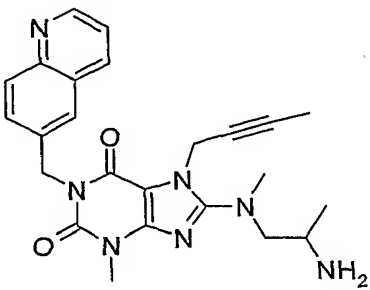
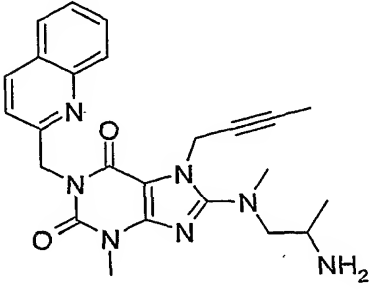
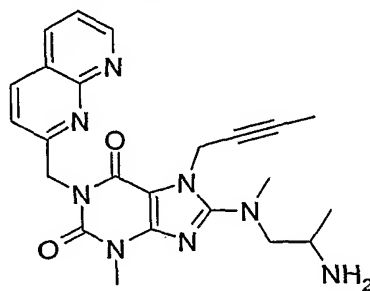
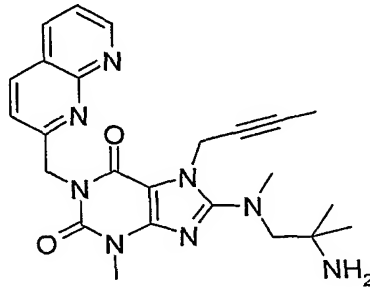
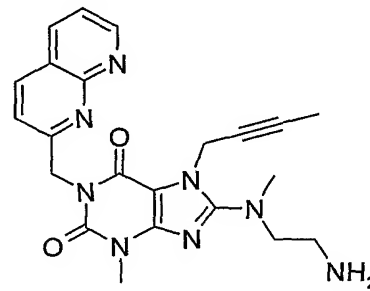
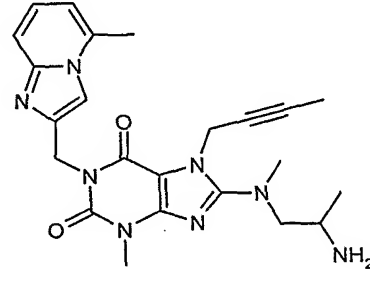
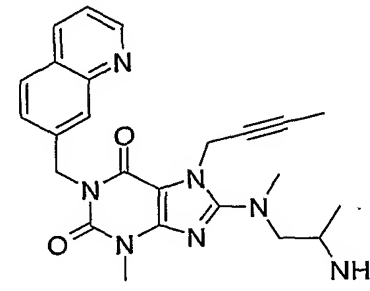
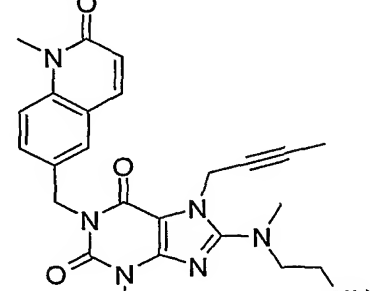
Bsp.	Struktur	Bsp.	Struktur
(1)		(2)	
(3)		(4)	
(5)		(6)	
(7)		(8)	

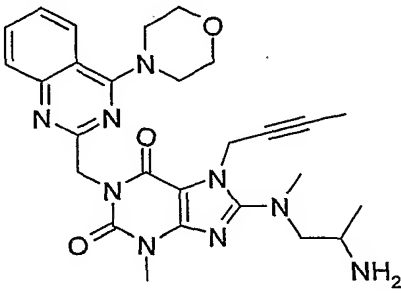
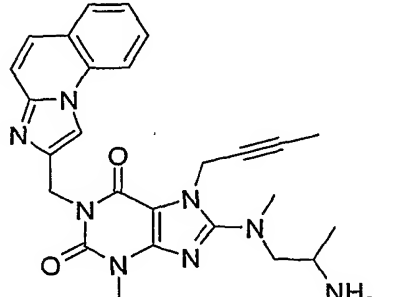
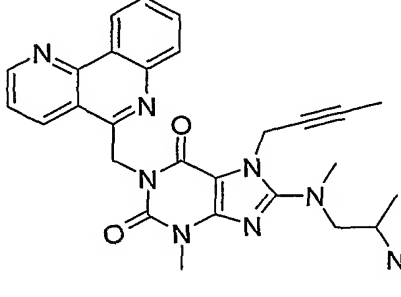
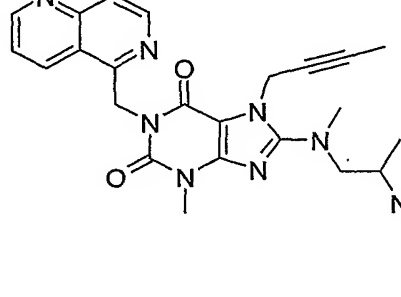
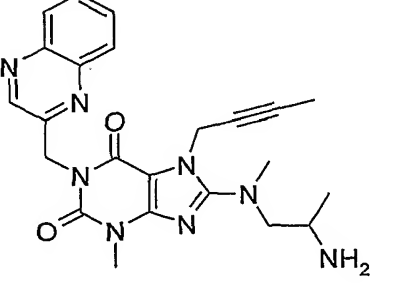
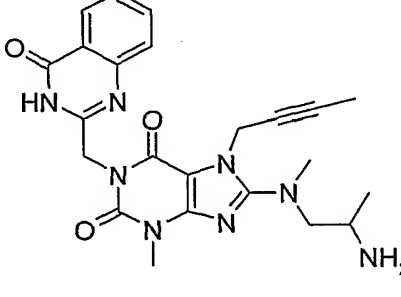
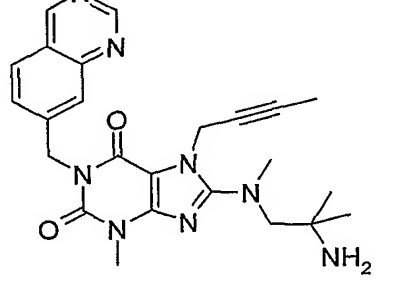
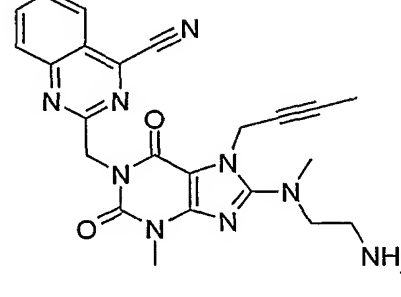
(9)		(10)	
(11)		(12)	
(13)		(14)	
(15)		(16)	

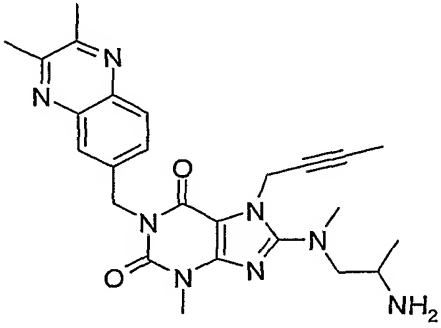
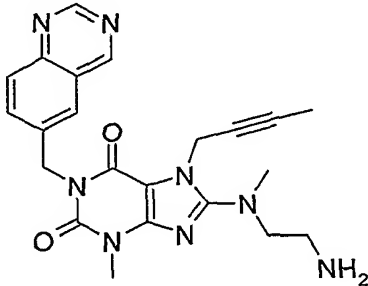
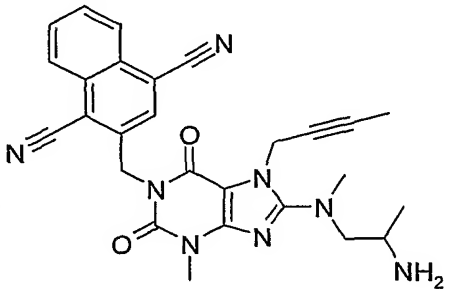
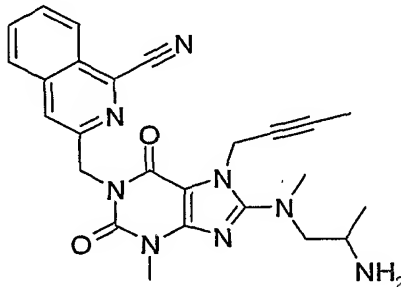
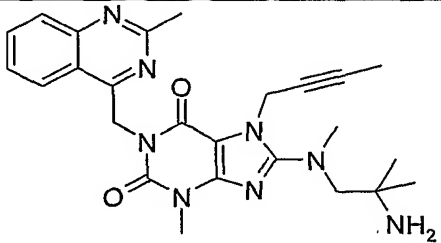
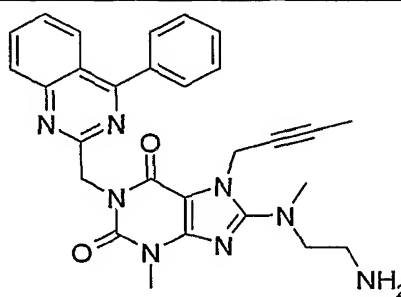
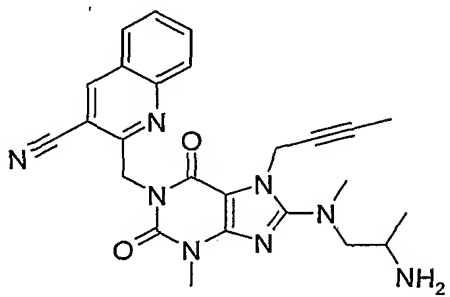
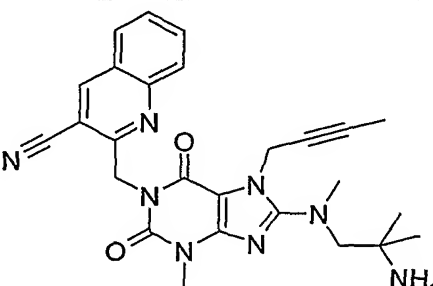
(17)		(18)	
(19)		(20)	
(21)		(22)	
(23)		(24)	

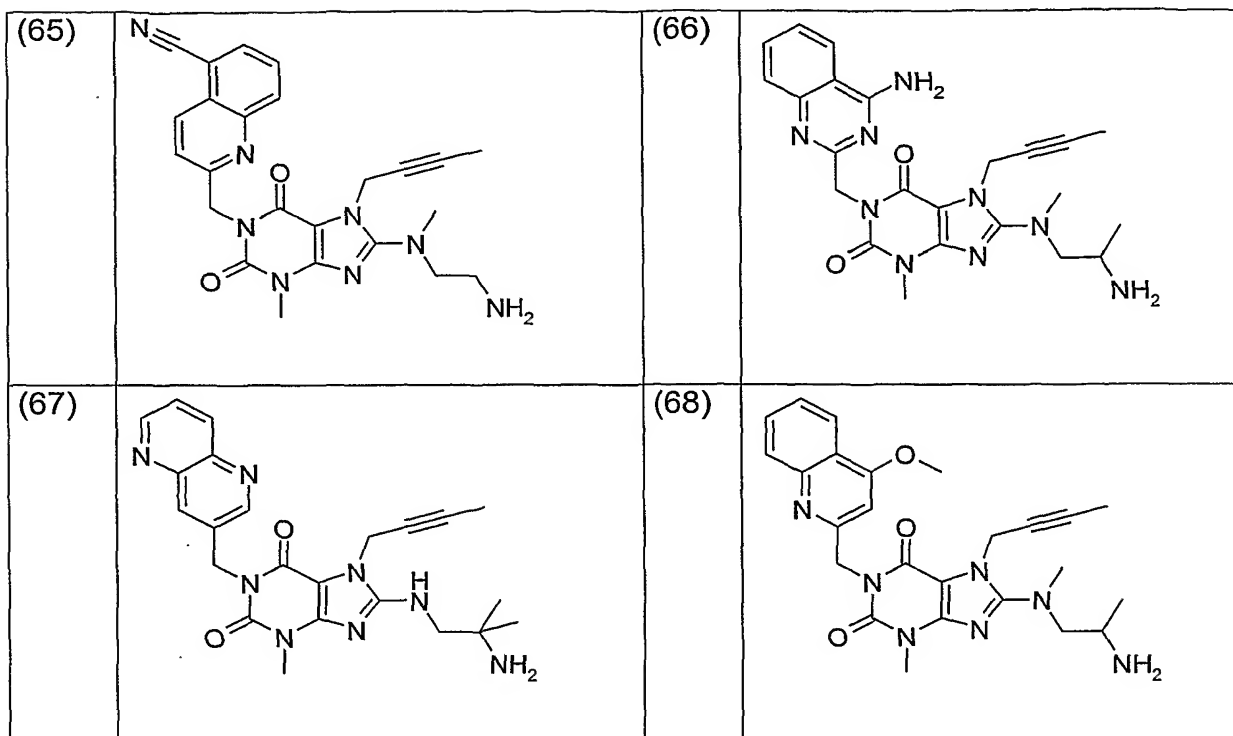
(25)		(26)	
(27)		(28)	
(29)		(30)	
(31)		(32)	

(33)		(34)	
(35)		(36)	
(37)		(38)	
(39)		(40)	

(41)		(42)	
(43)		(44)	
(45)		(46)	
(47)		(48)	

(49)		(50)	
(51)		(52)	
(53)		(54)	
(55)		(56)	

(57)		(58)	
(59)		(60)	
(61)		(62)	
(63)		(64)	

Beispiel 35 Dragées mit 75 mg Wirksubstanz

1 Dragéekern enthält:

Wirksubstanz 75,0 mg

Calciumphosphat 93,0 mg

10 Maisstärke 35,5 mg

Polyvinylpyrrolidon 10,0 mg

Hydroxypropylmethylcellulose 15,0 mg

Magnesiumstearat 1,5 mg

230,0 mg

15

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird mit Calciumphosphat, Maisstärke, Polyvinylpyrrolidon, Hydroxypropylmethylcellulose und der Hälfte der angegebenen Menge Magnesium-

stearat gemischt. Auf einer Tablettiermaschine werden Preßlinge mit einem Durchmesser von ca. 13 mm hergestellt, diese werden auf einer geeigneten Maschine durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite gerieben und mit der restlichen Menge Magnesiumstearat vermischt. Dieses Granulat wird auf einer Tablettiermaschine zu

5 Tabletten mit der gewünschten Form gepreßt.

Kerngewicht: 230 mg

Stempel: 9 mm, gewölbt

Die so hergestellten Dragéekerne werden mit einem Film überzogen, der im wesentlichen aus Hydroxypropylmethylcellulose besteht. Die fertigen Filmdragées werden

10 mit Bienenwachs gegläntzt.

Dragéegewicht: 245 mg.

Beispiel 4

Tabletten mit 100 mg Wirksubstanz

15

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

Wirksubstanz 100,0 mg

Milchzucker 80,0 mg

20 Maisstärke 34,0 mg

Polyvinylpyrrolidon 4,0 mg

Magnesiumstearat 2,0 mg

220,0 mg

25 Herstellungsverfahren:

Wirkstoff, Milchzucker und Stärke werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung des Polyvinylpyrrolidons gleichmäßig befeuchtet. Nach Siebung der feuchten Masse (2,0 mm-Maschenweite) und Trocknen im Hordentrockenschrank bei 50°C wird erneut gesiebt (1,5 mm-Maschenweite) und das Schmiermittel zugemischt. Die preß-

30 fertige Mischung wird zu Tabletten verarbeitet.

Tablettengewicht: 220 mg

Durchmesser: 10 mm, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Beispiel 5Tabletten mit 150 mg Wirksubstanz

5 Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:

	Wirksubstanz	150,0 mg
	Milchzucker pulv.	89,0 mg
	Maisstärke	40,0 mg
10	Kolloide Kieselsäure	10,0 mg
	Polyvinylpyrrolidon	10,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>1,0 mg</u>
		300,0 mg

15 Herstellung:

Die mit Milchzucker, Maisstärke und Kieselsäure gemischte Wirksubstanz wird mit einer 20%igen wäßrigen Polyvinylpyrrolidonlösung befeuchtet und durch ein Sieb mit 1,5 mm-Maschenweite geschlagen.

Das bei 45°C getrocknete Granulat wird nochmals durch dasselbe Sieb gerieben und
20 mit der angegebenen Menge Magnesiumstearat gemischt. Aus der Mischung werden Tabletten gepreßt.

Tablettengewicht:	300 mg
Stempel:	10 mm, flach

25 Beispiel 6Hartgelatine-Kapseln mit 150 mg Wirksubstanz

1 Kapsel enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
	Maisstärke getr.	ca. 180,0 mg
30	Milchzucker pulv.	ca. 87,0 mg
	Magnesiumstearat	<u>3,0 mg</u>
		ca. 420,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen vermengt, durch ein Sieb von 0,75 mm-Maschenweite gegeben und in einem geeigneten Gerät homogen gemischt.

- 5 Die Endmischung wird in Hartgelatine-Kapseln der Größe 1 abgefüllt.

Kapselfüllung: ca. 320 mg

Kapselhülle: Hartgelatine-Kapsel Größe 1.

10 Beispiel 7

Suppositorien mit 150 mg Wirksubstanz

1 Zäpfchen enthält:

	Wirkstoff	150,0 mg
15	Polyethylenglykol 1500	550,0 mg
	Polyethylenglykol 6000	460,0 mg
	Polyoxyethylensorbitanmonostearat	<u>840,0 mg</u>
		2000,0 mg

20 Herstellung:

Nach dem Aufschmelzen der Suppositorienmasse wird der Wirkstoff darin homogen verteilt und die Schmelze in vorgekühlte Formen gegossen.

Beispiel 8Suspension mit 50 mg Wirksubstanz

100 ml Suspension enthalten:

5	Wirkstoff	1,00 g
	Carboxymethylcellulose-Na-Salz	0,10 g
	p-Hydroxybenzoesäuremethylester	0,05 g
	p-Hydroxybenzoesäurepropylester	0,01 g
	Rohrzucker	10,00 g
10	Glycerin	5,00 g
	Sorbitlösung 70%ig	20,00 g
	Aroma	0,30 g
	Wasser dest.	ad 100 ml

15 Herstellung:

Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren p-Hydroxybenzoesäuremethylester und -propylester sowie Glycerin und Carboxymethylcellulose-Natriumsalz gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und unter Rühren der Wirkstoff zugegeben und homogen dispergiert. Nach Zugabe und Lösen des Zuckers,
20 der Sorbitlösung und des Aromas wird die Suspension zur Entlüftung unter Rühren evakuiert.

5 ml Suspension enthalten 50 mg Wirkstoff.

Beispiel 9Ampullen mit 10 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

5	Wirkstoff	10,0 mg
	0,01 n Salzsäure s.q.	
	Aqua bidest	ad 2,0 ml

Herstellung:

- 10 Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 2 ml Ampullen abgefüllt.

Beispiel 1015 Ampullen mit 50 mg Wirksubstanz

Zusammensetzung:

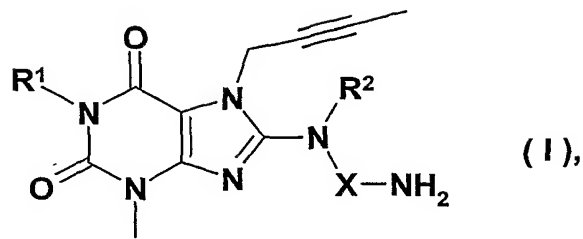
	Wirkstoff	50,0 mg
	0,01 n Salzsäure s.q.	
20	Aqua bidest	ad 10,0 ml

Herstellung:

Die Wirksubstanz wird in der erforderlichen Menge 0,01 n HCl gelöst, mit Kochsalz isotonisch gestellt, sterilfiltriert und in 10 ml Ampullen abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel



5

in denen

R¹ eine Arylmethyl- oder Arylethylgruppe,

10

eine Heteroarylmethyl- oder Heteroarylethylgruppe,

eine Arylcarbonylmethylgruppe,

15 eine Heteroarylcarbonylmethylgruppe oder

eine Arylprop-2-enyl- oder Heteroarylprop-2-enylgruppe, in denen die Propenylkette durch 1 bis 4 Fluoratome oder eine Cyan-, C₁₋₃-Alkyloxy-carbonyl- oder Nitrogruppe substituiert sein kann,

20

R² eine C₁₋₄-Alkylgruppe, welche geradkettig oder verzweigt sein kann, und

X eine -CH₂CH₂-Gruppe, welche gegebenenfalls durch ein oder zwei C₁₋₃-Alkylgruppen, die gleich oder verschieden sein können, substituiert sein kann,

25

bedeuten,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, die vorstehend erwähnten Alkyl-, Alkenyl- und Alkinyllgruppen geradkettig oder verzweigt sein können,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische, deren Prodrugs und deren Salze.

5 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R^1 wie in Anspruch 1 erwähnt definiert ist,

R^2 eine Methyl- oder Ethylgruppe und

10

X eine $-CH_2CH_2-$ -Gruppe, welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Methyl- oder Ethylgruppen substituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, bedeuten

15 deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 2, in denen

R^1 eine Phenylmethyl-, Phenylcarbonylmethyl-, Phenylprop-2-enyl-, Pyridinylmethyl-,
20 Pyrimidinylmethyl-, Naphthylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Chinolinonylmethyl-, Imidazo-
chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinazolinonylmethyl-,
Chinoxalinylmethyl-, Phenanthridinylmethyl-, Naphthyridinylmethyl-, Benzonaphthiri-
dinylmethyl-, Imidazopyridinylmethyl- oder Benzotriazolylmethylgruppe, die jeweils
durch ein oder zwei Fluor-, Chlor-, Bromatome oder ein oder zwei Cyan-, Nitro-,
25 Amino-, C_{1-3} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkyloxy-, Phenyl- und Morpholinygruppen substituiert sein
können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sind,

R^2 eine Methylgruppe und

30 X eine $-CH_2CH_2-$ -Gruppe, welche gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen
substituiert sein kann, bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 3, in denen

- 5 R^1 eine mit ein oder zwei Cyanogruppen oder einer Methoxy- und einer Cyanogruppe substituierte Benzylgruppe oder

eine Pyridinylmethyl-, Pyrimidinylmethyl-, Chinolinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinoxalinylmethyl-, Naphthyridinylmethyl- oder Naphthyl-
10 methylgruppe, welche jeweils mit ein oder zwei Cyan- oder Methylgruppen substituiert sein können,

R^2 eine Methylgruppe und

- 15 X eine $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -Gruppe, eine $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Gruppe oder eine $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

- 20 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 4, in denen

R^1 eine mit einer Cyanogruppe substituierte Benzylgruppe oder

eine Pyridinylmethyl-, Isochinolinylmethyl-, Chinazolinylmethyl-, Chinoxalinylmethyl-
25 oder Naphthyridinylmethylgruppe, welche jeweils mit einer Cyan- oder Methylgruppe substituiert sein können,

R^2 eine Methylgruppe und

- 30 X eine $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2$ -Gruppe, eine $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)$ -Gruppe oder eine $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ -Gruppe, wobei jeweils das rechts stehende Kohlenstoffatom mit der endständigen Aminogruppe verknüpft ist, bedeuten,

deren Tautomere, Enantiomere, Diastereomere, deren Gemische und deren Salze.

6. Folgende Verbindungen gemäß Anspruch 1:

5

(a) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-ethyl)-methylamino]-xanthin

10

(b) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-ethyl)-methylamino]-xanthin

(c) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

15

(d) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin

(e) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

20

(f) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

(g) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

25

(h) 1-[(4-Methyl-chinazolin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin

30

(i) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(R)-(2-amino-1-methyl-ethyl)-methylamino]-xanthin

- (j) 1-[(3-Methyl-isochinolin-1-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-1-methyl-ethyl)-methylamino]-xanthin
- 5 (k) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methyl-amino]-xanthin
- (l) 1-[[1,5]Naphthyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- 10 (m) 1-[(Chinoxalin-6-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- (n) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- 15 (o) 1-[(4-Cyano-isochinolin-3-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(S)-(2-amino-propyl)-methylamino]-xanthin
- (p) 1-(2-Cyano-benzyl)-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin
- 20 (q) 1-[(3-Cyano-pyridin-2-yl)methyl]-3-methyl-7-(2-butin-1-yl)-8-[(2-amino-2-methyl-propyl)-methylamino]-xanthin
- 25 sowie deren Salze.

7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

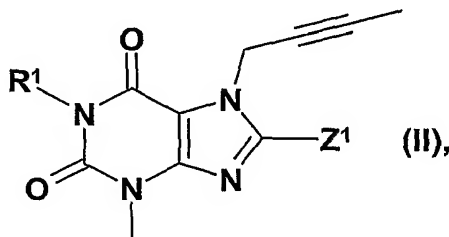
- 30 8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels, das zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ I und Typ II, Arthritis, Adipositas, Allograft Transplantation und durch Calcitonin verursachte Osteoporose geeignet ist.

10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischen Weg eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

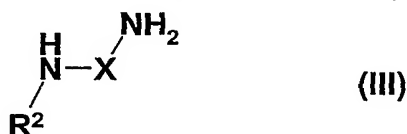
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R^1 wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 erwähnt definiert ist und Z^1 eine Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, eine substituierte Hydroxy-, Mercapto-, Sulfinyl-, Sulfonyl- oder Sulfonyloxygruppe darstellt,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

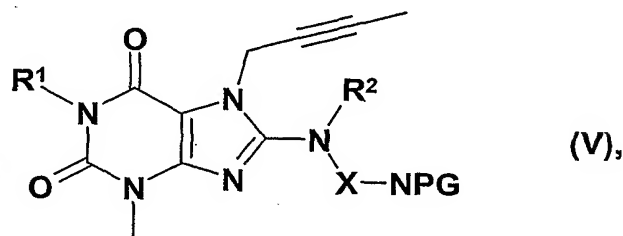


oder



5 worin R^2 und X wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 erwähnt definiert sind und NPG eine geschützte oder maskierte Aminofunktionalität darstellt, Derivaten oder Salzen davon, umgesetzt wird, oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



10

in der R^1 , R^2 und X wie in einem der Ansprüche 1 bis 6 erwähnt definiert sind und NPG eine geschützte oder maskierte Aminofunktionalität darstellt, entschützt wird,

15 und/oder

anschließend gegebenenfalls während der Umsetzung verwendete Schutzgruppen abgespalten werden und/oder

20 die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden und/oder

die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit
25 anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, übergeführt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/009712

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D473/04 A61P3/10 A61K31/4985		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6 September 2002 (2002-09-06) cited in the application page 1, line 8 - page 19, line 5	1-5
Y	page 193; example 71 page 267; example 346	1-11
X	WO 2004/018467 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; ECKHARDT, MATTHIAS; MARK, M) 4 March 2004 (2004-03-04)	1-5
Y	the whole document	6-11
X	WO 2004/041820 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 21 May 2004 (2004-05-21)	1-5
Y	the whole document	6-11
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>*A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>*E* earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>*L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>*O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>*P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>*X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>*Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>*&* document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">2 December 2005</div>	Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">09/12/2005</div>	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer <div style="text-align: center;">Zellner, A</div>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP2005/009712

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2004/046148 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; ECKHARDT, MATTHIAS; HIMMELS) 3 June 2004 (2004-06-03) the whole document -----	1-11
E	WO 2005/082906 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 9 September 2005 (2005-09-09) the whole document -----	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2005/009712

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02068420	A	06-09-2002	BG 108093 A	31-08-2004
			BR 0207767 A	30-03-2004
			CA 2435730 A1	06-09-2002
			CN 1492870 A	28-04-2004
			CZ 20032296 A3	12-11-2003
			EE 200300409 A	15-12-2003
			EP 1368349 A1	10-12-2003
			HU 0303614 A2	01-03-2004
			JP 2004522786 T	29-07-2004
			MX PA03007349 A	04-12-2003
			NO 20033726 A	21-08-2003
			PL 362737 A1	02-11-2004
			SK 10532003 A3	02-03-2004
			US 2004077645 A1	22-04-2004
WO 2004018467	A	04-03-2004	AU 2003264060 A1	11-03-2004
			CA 2496325 A1	04-03-2004
			DE 10238470 A1	04-03-2004
			EP 1554278 A2	20-07-2005
WO 2004041820	A	21-05-2004	AU 2003293649 A1	07-06-2004
			CA 2505389 A1	21-05-2004
			DE 10251927 A1	19-05-2004
			EP 1562946 A1	17-08-2005
WO 2004046148	A	03-06-2004	AU 2003289872 A1	15-06-2004
			CA 2506720 A1	03-06-2004
			DE 10254304 A1	03-06-2004
			EP 1565468 A1	24-08-2005
WO 2005082906	A	09-09-2005	DE 102004009039 A1	08-09-2005

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009712

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES C07D473/04 A61P3/10 A61K31/4985		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07D		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/068420 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG; HIMMELSBACH, FRANK; MARK, MICHAEL; ECK) 6. September 2002 (2002-09-06) in der Anmeldung erwähnt	1-5
Y	Seite 1, Zeile 8 - Seite 19, Zeile 5 Seite 193; Beispiel 71 Seite 267; Beispiel 346	1-11
X	WO 2004/018467 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; ECKHARDT, MATTHIAS; MARK, M) 4. März 2004 (2004-03-04)	1-5
Y	das ganze Dokument	6-11
X	WO 2004/041820 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; HIMMELSBACH, FRANK; LANGKOP) 21. Mai 2004 (2004-05-21)	1-5
Y	das ganze Dokument	6-11
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 2. Dezember 2005		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 09/12/2005
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Zellner, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2005/009712

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2004/046148 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG; ECKHARDT, MATTHIAS; HIMMELS) 3. Juni 2004 (2004-06-03) das ganze Dokument -----	1-11
E	WO 2005/082906 A (BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA G) 9. September 2005 (2005-09-09) das ganze Dokument -----	1-11

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2005/009712

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02068420	A	06-09-2002	BG 108093 A	31-08-2004
			BR 0207767 A	30-03-2004
			CA 2435730 A1	06-09-2002
			CN 1492870 A	28-04-2004
			CZ 20032296 A3	12-11-2003
			EE 200300409 A	15-12-2003
			EP 1368349 A1	10-12-2003
			HU 0303614 A2	01-03-2004
			JP 2004522786 T	29-07-2004
			MX PA03007349 A	04-12-2003
			NO 20033726 A	21-08-2003
			PL 362737 A1	02-11-2004
			SK 10532003 A3	02-03-2004
			US 2004077645 A1	22-04-2004
WO 2004018467	A	04-03-2004	AU 2003264060 A1	11-03-2004
			CA 2496325 A1	04-03-2004
			DE 10238470 A1	04-03-2004
			EP 1554278 A2	20-07-2005
WO 2004041820	A	21-05-2004	AU 2003293649 A1	07-06-2004
			CA 2505389 A1	21-05-2004
			DE 10251927 A1	19-05-2004
			EP 1562946 A1	17-08-2005
WO 2004046148	A	03-06-2004	AU 2003289872 A1	15-06-2004
			CA 2506720 A1	03-06-2004
			DE 10254304 A1	03-06-2004
			EP 1565468 A1	24-08-2005
WO 2005082906	A	09-09-2005	DE 102004009039 A1	08-09-2005